

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-061983
 (43)Date of publication of application : 07.03.1995

(51)Int.Cl.

C07D401/06
 A61K 31/415
 A61K 31/435
 A61K 31/44
 A61K 31/55
 C07D213/74
 C07D223/22
 C07D233/68
 C07D233/70
 C07D235/06
 C07D235/24
 C07D295/12
 C07D403/06
 C07D471/04

(21)Application number : 05-210419

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 25.08.1993

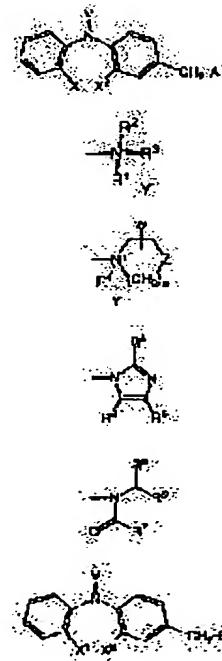
(72)Inventor : MORI SHINICHIRO
 NAKAJO IWAO
 OGASA TAKEHIRO
 KASAI MASAJI
 TOMIOKA SHINJI
 OSHIMA ETSUO
 KANAI FUMIHIKO
 KUMAZAWA TOSHIAKI

(54) PRODUCTION OF TRICYCLIC COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an intermediate compound giving a tricyclic compound useful as an angiotensin II receptor antagonist, etc., used for treating hypertension, etc., by using a new quaternary ammonium salt as an intermediate.

CONSTITUTION: A quaternary ammonium salt of the formula I [V is H, $(CH_2)_m-P$ (m) is 1-3; P is cyano, carboxyl, etc.); X1 and X2 are each H at the same time, or combined together into CH₂, O, etc.; A is the formula II or III (R₁ is aryl, benzyl, etc.; R₂ and R₃ are each lower alkyl or cycloalkyl; Y is halogen, alkoxy sulfonyloxy, etc.; W is H, phenyl, etc.; Z is S, O, etc.; n is 1-3)] is made to react with a compound of the formula H-B [B is the formula IV, V(R₄ to R₆ are each H, amino, etc.; R₇ and R₈ are each H, cycloalkyl, etc.; R₉ is carboxyl, carbamoyl, etc.), etc.] to obtain the objective compound of the formula VI. The compound of the formula I is, e.g. a 1-aryl-1-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-2-ylmethyl)piperidinium bromide.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-61983

(43)公開日 平成7年(1995)3月7日

(51) Int.Cl. ^a	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 401/06	223			
A 61 K 31/415	ABL	9454-4C		
31/435	ABN	9454-4C		
31/44	ACV	9454-4C		
31/55	ABU	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 17 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-210419

(22)出願日 平成5年(1993)8月25日

(71)出願人 000001029
協和開発工業株式会社
東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(72)発明者 毛利 優一郎
大阪府堺市今池町1-2-3
(72)発明者 中條 崑
大阪府堺市北清水町1-2-13
(72)発明者 小笠 隆裕
大阪府堺市砂道町1-6-2
(72)発明者 河西 政次
神奈川県藤沢市鵠沼松ヶ岡3-12-15
(72)発明者 富岡 新二
和歌山県橋本市岡田町下兵庫680-4

最終頁に続く

(54)【発明の名称】三環式化合物の製造法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 四級アンモニウム塩、および該化合物を中間体とする、医薬上有用な化合物、例えばアンギオテンシンⅠⅠ受容体拮抗作用を有し、高血圧、うっ血性心不全、腎不全および緑内症などの治療薬として有用な三環*

*式化合物の簡単な製造法を提供する。

【構成】 式(I)で表される四級アンモニウム塩を中心としたことを特徴とする式(II)で表される化合物の製造法。



(I)

(II)

[式中、VはHまたは基-(CH₂)_n-Pを; X'は同時に水素を、または一緒にになって単結合、CH₂, O, S等を; Aはトリアルキルアンモニウム、ジアルキルベンジルアンモニウム; N-メチルビペリジュウ

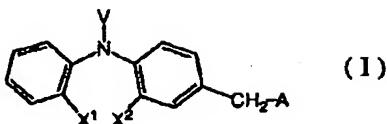
ム等を; Bはベンズイミダゾール-1-イル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル等を; PはCN, COOH, テトラゾリル等を; nは1~3の整数を; 表わす]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



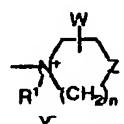
(式中、Vは、水素または $(CH_2)_n-P$ (式中、mは、1~3の整数を表し、Pは、シアノ、カルボキシル、テトラゾリル、シアノ置換フェニル、カルボキシル置換フェニルまたはテトラゾリル置換フェニルを表す)を表し、X¹およびX²は、同時に水素を表すか、X¹とX²が一緒にになって、単結合、CH₂、O、S、CH₂O、OCH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂CH₂またはCH=CHを表し、Aは、

【化2】



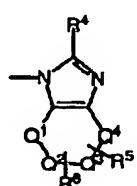
(式中、R¹は、低級アルキル、アリルまたはベンジルを表し、R²およびR³は、同一または異なって、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し、Yは、ハロゲン、アルコキシルホニルオキシ、アリールオキシルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシを表す)または

【化3】



(式中、Wは、水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、Zは、CH₂、S、OまたはN-U (式中、Uは、水素、低級アルキル、アリルまたはベンジルを表す)を表し、nは、1~3の整数を表し、R¹およびYは、前記と同意義を表す)で表される四級アンモニウム塩と、式H-B [式中、Bは、

【化4】

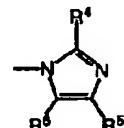


(式中、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチ

10

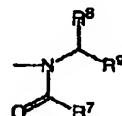
ル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、カルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルを表し、Q¹-Q²-Q³-Q⁴は、N=CH-CH=CH、CH=CH-CH=CHまたはCH₂-CH₂-CH₂-CH₂を表す)、

【化5】



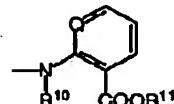
(式中、R⁴、R⁵およびR⁶は、前記と同意義を表す)、

【化6】



(式中、R⁷およびR⁸は、同一または異なって、水素、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し、R⁹は、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはヒドロキシメチルを表す)または

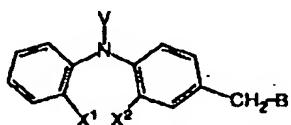
【化7】



30

(式中、R¹⁰およびR¹¹は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表し、Qは、NまたはCHを表す)で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式(II)

【化8】

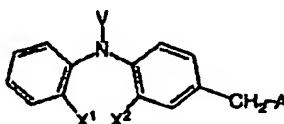


40

(式中、V、X¹、X²およびBは、前記と同意義を表す)で表される化合物の製造法。

【請求項2】 式(I)

【化9】



50

(式中、V、X¹、X²およびAは前記と同意義を表

す)で表される四級アンモニウム塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

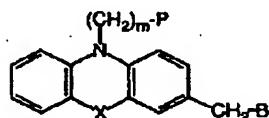
【産業上の利用分野】本発明は、四級アンモニウム塩、および該化合物を中間体とする、医薬上有用な化合物、例えばアンギオテンシンII(以下、AIIという)受容体拮抗作用を有し、高血圧、うっ血性心不全、腎不全および線内症などの治療薬として有用な三環式化合物の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】AII受容体拮抗作用を有する式(i)

【0003】

【化10】



【0004】[式中、Xは、単結合、CH₂、O、S、CH₂O、OCH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂CH₂またはCH=CHを表し、m、PおよびBは、後述する式(I)および式(II)における定義と同意義を表す]で表される三環式化合物の製造法に関して、EP-A-549,352に一例が記載されている。しかしながら、上記公知法では、工程数が長い、反応操作が煩雑である、収率が低い、不安定な中間体を経るなどの問題点を有しており、工業的製造法としては必ずしも適していない。また、四級アンモニウム塩と求核試剤との反応に関して、J. Org. Chem., 51, 931(1986)、Heterocycles, 24, 2239(1986)、J. Chem. Soc., 1449(1963)およびJ. Am. Chem. Soc., 79, 4708(1957)に記載がある。

【0005】

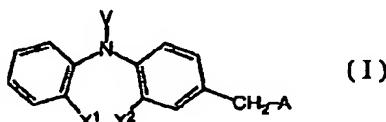
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、新規な四級アンモニウム塩、および該化合物を中間体とする、医薬上有用な化合物、例えばAII受容体拮抗作用を有し、高血圧、うっ血性心不全、腎不全および線内症などの治療薬として有用な三環式化合物の簡便な製造法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)

【0007】

【化11】



【0008】(式中、Vは、水素または(CH₂)_m-P(式中、mは、1~3の整数を表し、Pは、シアノ、カルボキシル、テトラゾリル、シアノ置換フェニル、カ

ルボキシル置換フェニルまたはテトラゾリル置換フェニルを表す)を表し、X'およびX²は、同時に水素を表すか、X'とX²が一緒にになって、単結合、CH₂、O、S、CH₂O、OCH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂CH₂またはCH=CHを表し、Aは、

【0009】

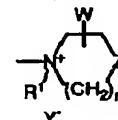
【化12】



【0010】(式中、R¹は、低級アルキル、アリルまたはベンジルを表し、R²およびR³は、同一または異なる、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し、Yは、ハロゲン、アルコキシルホニルオキシ、アリールオキシシルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシを表す)または

【0011】

【化13】

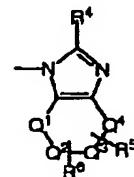


【0012】[式中、Wは、水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、Zは、CH₂、S、OまたはN-U(式中、Uは、水素、低級アルキル、アリルまたはベンジルを表す)を表し、nは、1~3の整数を表し、R¹およびYは、前記と同意義を表す]で表される四級アンモニウム塩[以下、化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である]と、式H-B

[式中、Bは、

【0013】

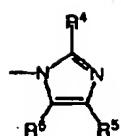
【化14】



【0014】(式中、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なる、水素、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、カルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルを表し、Q¹-Q²-Q³-Q⁴は、N=CH-CH=CH、CH=CH-CH=CHまたはCH₂-CH₂-CH₂-CH₂を表す)、

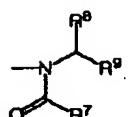
【0015】

【化15】

【0016】(式中、R⁴、R⁵およびR⁶は、前記と同意義を表す)、

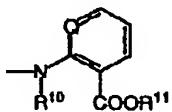
【0017】

【化16】

【0018】(式中、R⁷およびR⁸は、同一または異なって、水素、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し、R⁹は、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはヒドロキシメチルを表す)または

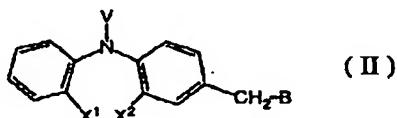
【0019】

【化17】

【0020】(式中、R¹⁰およびR¹¹は、同一または異なる、水素または低級アルキルを表し、Qは、NまたはCHを表す)で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式(I)

【0021】

【化18】

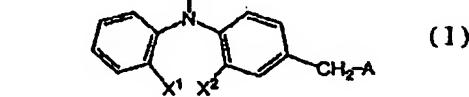
【0024】(式中、V、X¹、X²およびAは前記と同意義を表す)で表される新規な四級アンモニウム塩が提供される。

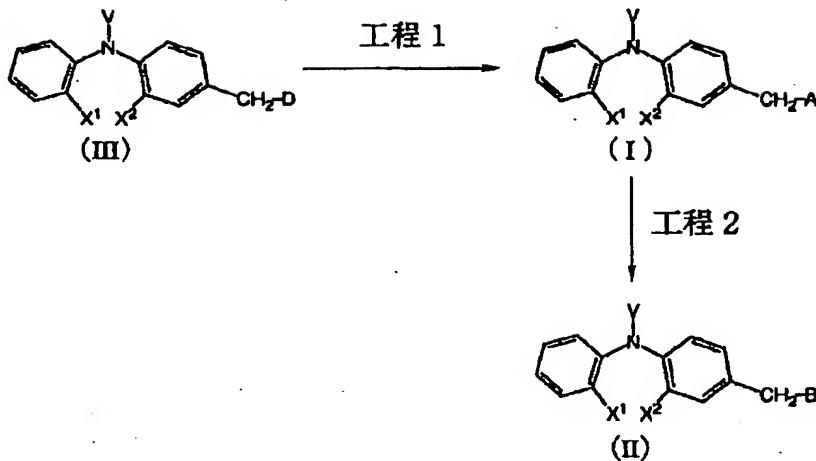
【0025】式(I)および式(II)の各基の定義において、低級アルキル、およびハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシにおけるアルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを、シクロアルキルは、炭素数3～6の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを包含し、アリールオキシスルホニルオキシおよびアリールスルホニルオキシのアリール部分は、フェニルまたはナフチルを表す。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0026】次に、本発明について詳細に説明する。化合物(I)および化合物(II)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0027】

【化20】





【0028】 [式中、Dは、

【0029】

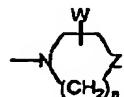
【化21】



【0030】 (式中、R² およびR³ は、前記と同意義を表す) または

【0031】

【化22】



【0032】 (式中、W、Z およびnは、前記と同意義を表す) を表し、V、X¹、X²、A およびB は、前記と同意義を表す]

原料化合物 (III) は、公知の方法 [例えばEP-A-54 9,352; Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 12, 219 (1977); Bull. Soc. Chim. Fr., 185 (1981)] あるいはそれに準じて得ることができる。

【0033】 (工程1) 化合物 (I) は、化合物 (II) と当量ないし大過剰の式R¹-Y (式中、R¹ およびYは、前記と同意義を表す) で表される化合物とを、不活性溶媒中、0℃から用いた溶媒の沸点で、0.1~48時間反応させることにより得ることができる。

【0034】 不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン (THF) などが例示される。

【0035】 (工程2) 化合物 (II) は、化合物 (I) と当量ないし大過剰の式II-B (式中、Bは、前

記と同意義を表す) で表される化合物とを、必要により当量ないし大過剰の塩基の存在下、不活性溶媒中、-2

20 0℃から用いた溶媒の沸点で、0.1~120時間反応させることにより得ることができる。

【0036】 使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソブロピルアミド (LDA)、カリウムtert-ブロキシド、カリウムtert-アミロキシド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、トリエチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミンなどが例示される。

【0037】 不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、THF、アセトン、アセトニトリル、イソブロピルアルコールなどが例示される。

【0038】 化合物 (I) は、それ自身が最終化合物である場合もあるが、化合物 (II) の中でVが(CH₂)_n-P である化合物 (II') は、化合物 (II) の中でVが水素である化合物 (II'') から、また、さらに、化合物 (II') の中でPがカルボキシル、テトラゾリル、カルボキシル置換フェニルまたはテトラゾリル置換フェニルである化合物 (II'-1) は、化合物 (II') の中でPがシアノまたはシアノ置換フェニルである化合物 (II'-2) から、EP-A-549, 352に記載の方法あるいはそれに準じて得ることもできる。

【0039】 上述した製法における中間体および目的化合物は、通常の有機合成で用いる分離精製法、例えば遠

遇、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して取得できるが、特に反応系より直接析出するものに関しては、濾過操作のみで単離できる。それ以外のものでも、さらに適当な溶媒を添加し晶析させ濾過するか、または減圧濃縮し、残渣として単離することができる。得られた生成物は、必要に応じて再結晶などの方法によりさらに精製することができる。*

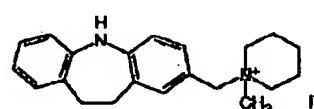
*【0040】また、化合物(I)は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

【0041】本発明により得られる化合物(I)および化合物(II)の代表例を第1表に示す。

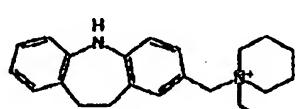
【0042】

【表1】

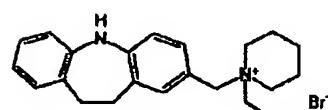
第1表



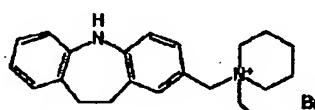
化合物Ia-1



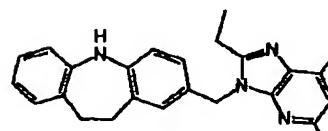
化合物Ia-2



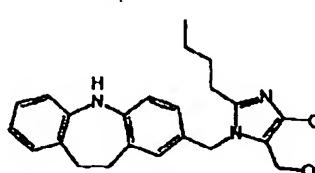
化合物Ia-3



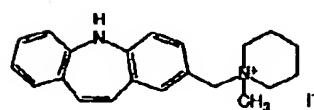
化合物Ia-4



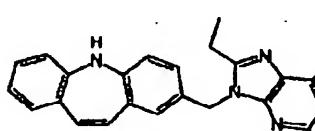
化合物IIa-1



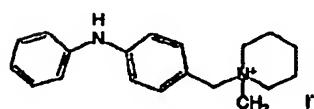
化合物IIa-2



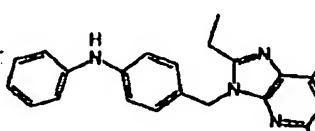
化合物Ib



化合物IIb-1



化合物Ic



化合物IIc-1

【0043】以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

【実施例】

50 【0044】実施例1

1-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン-2-イルメチル)-1-メチルビペリジニウムヨージド (化合物Ia-1)

【0045】2-ビペリジノメチル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン (171g) を酢酸エチル (1, 64L) に溶解し、ヨードメタン (46, 5m1) を加えた。内温40℃で8時間攪拌した後、20℃まで冷却し、ジクロロメタン (965m1) を加えた。さらに15℃まで冷却し、2時間攪拌した。析出物を濾取し、ジクロロメタン (960m1) で洗浄後、減圧下乾燥し、目的化合物 (246g, 97%)を得た。

【0046】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3450, 3271, 1593, 1495, 1348, 937, 758

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 1. 4-1. 75 (m, 2H)、1. 75-2. 0 (m, 4H)、2. 92 (s, 3H)、3. 00 (s, 4H)、3. 25-3. 4 (m, 4H)、4. 46 (s, 2H)、6. 7-6. 8 (m, 1H)、7. 0-7. 3 (m, 6H)、8. 65 (s, 1H)

MS (SIMS; m/z) 307 (M-127) *

【0047】実施例2

1-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン-2-イルメチル)-1-エチルビペリジニウムヨージド (化合物Ia-2)

【0048】ヨードメタンの代わりにヨードエタンを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、目的化合物 (26. 1%)を得た。

【0049】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3294, 1618, 1591, 1508, 1344, 759

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 1. 31 (t, J=7. 1Hz, 3H)、1. 35-1. 7 (m, 2H)、1. 7-1. 9 (m, 4H)、2. 97 (s, 4H)、3. 05-3. 35 (m, 8H)、4. 35 (s, 2H)、6. 65-6. 75 (m, 1H)、6. 95-7. 2 (m, 6H)、8. 61 (s, 1H)

MS (SIMS; m/z) 321 (M-127) *

【0050】実施例3

1-アリル-1-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン-2-イルメチル)-ビペリジニウムプロミド (化合物Ia-3)

【0051】ヨードメタンの代わりにアリルプロミドを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、目的化合物 (87. 7%)を得た。

【0052】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3429, 1593, 1510, 1493, 1442, 1344, 943, 756

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 1. 35-1. 65 (m, 2H)、1. 7-1. 95 (m, 4

H)、2. 96 (s, 4H)、3. 1-3. 25 (m, 4H)、3. 91 (d, J=6. 9Hz, 2H)、4. 42 (s, 2H)、5. 6-5. 8 (m, 2H)、6. 1-6. 25 (m, 1H)、6. 65-6. 75 (m, 1H)、6. 95-7. 25 (m, 6H)、8. 71 (s, 1H)

MS (SIMS; m/z) 333 (M-80) *

【0053】実施例4

1-ベンジル-1-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン-2-イルメチル)-ビペリジニウムプロミド (化合物Ia-4)

【0054】ヨードメタンの代わりにベンジルプロミドを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、目的化合物 (定量的)を得た。

【0055】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3445, 1735, 1593, 1535, 1497, 1350, 1047, 765

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 1. 25-1. 5 (m, 2H)、1. 85-2. 1 (m, 4H)、2. 96 (s, 4H)、3. 0-3. 25 (m, 4H)、4. 47 (s, 2H)、4. 61 (s, 2H)、6. 65-6. 75 (m, 1H)、6. 95-7. 25 (m, 6H)、7. 4-7. 6 (m, 5H)、8. 68 (s, 1H)

MS (SIMS; m/z) 383 (M-80) *

【0056】実施例5

2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)-10, 1-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン (化合物IIa-1)

【0057】2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (36. 55g) をDMF (365. 5m1) に溶解し、水酸化リチウム (5. 62g) を加え、室温で15分間攪拌した。この混合物に、実施例1で得られた化合物Ia-1 (95. 0g) およびDMF (73. 1m1) を加え、内温40℃で8時間攪拌した。室温まで冷却後、蒸留水 (175. 4m1) を滴下し、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、DMF-蒸留水混合物 (1: 1) (91. 4m1) および蒸留水 (91. 4m1) で各3回洗浄後、減圧下乾燥することにより、目的化合物の粗生成物 (52. 0g)を得た。これをクロロホルム (312m1) に加熱下溶解し、活性炭 (5. 2g) を加え、30分間加熱還流した。活性炭を熱時濾過し、クロロホルム (208m1) で洗浄後、得られた濾液および洗浄液の混合溶液に酢酸エチル (1041m1) を滴下し、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチル (260m1) で洗浄後、減圧下乾燥し、目的化合物 (36. 7g, 45. 9%)を得た。

【0058】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3313, 2

978、1592、1449、1445、1337、7

44

¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 31
(t, J=7. 6 Hz, 3H)、2. 60および2. 6
3 (おののs, 計6H)、2. 81 (q, J=7. 6
Hz, 2H)、5. 35 (s, 2H)、6. 06 (s,
1H)、6. 6-7. 1 (m, 8H)
MS (EI; m/z) 382 (M)⁺

【0059】実施例6

2-(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル
-1H-イミダゾール1-イルメチル)-10, 11-
ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン (化合物
I I a-2)

【0060】実施例1で得られた化合物 I a-1 (4.
0 g)、2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチ
ルイミダゾール (1. 04 g)、炭酸カリウム (12.
8 g) およびDMF (20 ml) の混合物を、80°Cで
10時間攪拌した。室温まで冷却後、不溶物を濾過し、
濾液にジクロロメタンを加え希釈した。飽和重炭酸ナト
リウムで3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー^{*}
[シリカゲル、溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/トリ
エチルアミン (10/10/1)] で精製し、目的化合
物 (1. 05 g, 28. 7%) を得た。

元素分析 C₂₁H₂₅IN₂ として

	C	H	N
実測値 (%)	58. 21	6. 07	6. 04
計算値 (%)	58. 34	5. 83	6. 48

【0065】実施例8

2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル)-5H-ジ
ベンゾ [b, f] アゼピン (化合物 I I b-1)

【0066】化合物 I a-1 の代わりに実施例7で得ら
れた化合物 I b (1. 33 g) を用いる以外は、実施例
5の方法に準じて、目的化合物 (0. 67 g, 57. 2
%) を得た。

【0067】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3300、2
978、1612、1588、1477、1386
¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 33
(t, J=7. 6 Hz, 3H)、2. 59および2. 6
4 (おののs, 計16H)、2. 81 (q, J=7.
6 Hz, 2H)、5. 28 (s, 2H)、6. 16
(d, J=11. 9 Hz, 1H)、6. 26 (d, J=
11. 9 Hz, 1H)、6. 6-7. 2 (m, 8H) ^{*}

元素分析 C₁₉H₂₅IN₂ として

	C	H	N
実測値 (%)	55. 90	6. 33	6. 56
計算値 (%)	55. 89	6. 17	6. 86

【0071】実施例10

4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) ジフェニル

* 【0061】融点 104. 5-106°C
¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 0. 87
(t, J=7. 3 Hz, 3H)、1. 2-1. 7 (m,
4H)、2. 56 (t, J=7. 8 Hz, 2H)、3.
00 (br s, 4H)、4. 46 (s, 2H)、5. 1
1 (s, 2H)、6. 7-7. 1 (m, 7H)
MS (EI; m/z) 396 (M)⁺

【0062】実施例7

1-メチル-1-(5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン
-2-イルメチル) ピペリジニウムヨージド (化合物
I I b)

【0063】2-ピペリジノメチル-10, 11-ジヒ
ドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピンの代わりに2
-ピペリジノメチル-5H-ジベンゾ [b, f] アゼビ
ン (1. 15 g) を用いる以外は、実施例1の方法に準
じて、目的化合物 (1. 33 g, 77. 7%)を得た。

【0064】融点 178. 5-179°C

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm) 1. 5-
2. 0 (m, 6H)、3. 05 (s, 3H)、3. 3-
3. 5 (m, 4H)、4. 57 (s, 2H)、6. 01
(d, J=11. 9 Hz, 1H)、6. 09 (d, J=
11. 9 Hz, 1H)、6. 5-7. 15 (m, 7H)
MS (SIMS; m/z) 305 (M-127)⁺

*

* 【0065】実施例9

1-メチル-1-(4-アニリノベンジル) ピペリジニ
ウムヨージド (化合物 I c)

【0069】2-ピペリジノメチル-10, 11-ジヒ
ドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピンの代わりに4
-(ピペリジノメチル) ジフェニルアミン (4. 0 g)
を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、目的化合物
(6. 01 g, 98. 0%)を得た。

【0070】融点 134-136°C

¹H-NMR (DMSO-D₆; δ, ppm) 1. 5-
2. 0 (m, 6H)、3. 10 (s, 3H)、3. 4-
3. 7 (m, 4H)、4. 76 (s, 2H)、6. 9-
7. 4 (m, 9H)

MS (SIMS; m/z) 281 (M-127)⁺

4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) アミン (化合物 I I c-1)

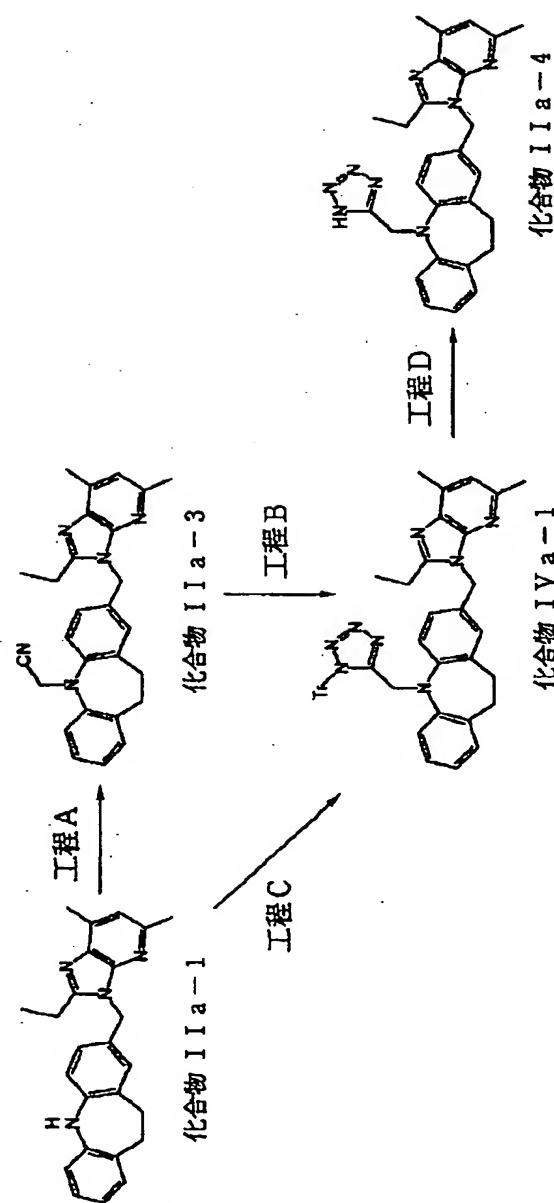
【0072】化合物Ia-1の代わりに実施例9で得られた化合物Ic(2.0g)を用いる以外は、実施例5の方法に準じて、目的化合物(1.51g、86.5%)を得た。

【0073】IR(neat; ν , cm⁻¹) 3260, 2980, 2938, 1671, 1599, 1178
¹H-NMR(CDC13; δ , ppm) 1.32(t, J=7.6Hz, 3H)、2.60および2.63(おののs, 計16H)、2.83(q, J=7.6Hz, 2H)、5.39(s, 2H)、6.85-

7.3(m, 10H)
MS(EI; m/z) 356(M⁺)

【0074】参考例1
2-(2-エチル-5,7ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物IIa-5)

【0075】
10 【化23】



【0076】(式中、Trは、トリチルを表す)
(工程A)

5-シアノメチル-2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン (化合物IIIa-3)

【0077】実施例5で得られた化合物IIIa-1 (5.4g) を酢酸 (500ml) に溶解し、10℃に冷却後、シアノ化カリウム (11g) およびバラホルムアルデヒド (4.6g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を10規定水酸化ナトリウム水溶液 (900ml) 、氷 (1L) およびジクロロメタン (1L) の混

合溶液にゆっくり加えた。有機層を0.1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／トリエチルアミン(10/10/1)】で精製し、目的化合物(3.9g、64%)を不定形固体として得た。

【0078】¹H-NMR(CDCl₃; δ, ppm)
1.31(t, J=7.4Hz, 3H)、2.58および2.62(おののs, 計6H)、2.77(q, J=7.4Hz, 2H)、3.06(s, 4H)、4.50(s, 2H)、5.36(s, 2H)、6.8-7.3(m, 7H)

MS(EI; m/z) 422(M)⁺

【0079】(工程B)

2-(2-エチル-5,7ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イルメチル)-10,11ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物IVa-1)

【0080】工程Aで得られた化合物IIa-3(8.65g)、塩化トリ-n-ブチル(20ml)、ナトリウムアジド(4.8g)およびトルエン(250ml)の混合物を、100~110℃で4日間加熱還流した。氷冷後、水(150ml)および10規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。水層を酢酸エチルで洗浄し、4規定塩酸水溶液を用いpH=5に調整した。析出物を濾取し、減圧下乾燥することにより、固体(7.4g)を得た。得られた固体(7.4g)をジクロロメタン(150ml)およびトリエチルアミン(2.5ml)の混合溶媒に溶解し、トリチルクロリド(4.88g)を加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー【シリカゲル、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル(1/3)】で精製し、目的化合物(9.07g、62.5%)を得た。

【0081】¹H-NMR(CDCl₃; δ, ppm)
1.25(t, J=7.4Hz, 3H)、2.56および2.62(おののs, 計6H)、2.71(q, J=7.4Hz, 2H)、3.00(s, 4H)、5.19(s, 2H) 5.32(s, 2H) 6.6-7.5(m, 22H)

元素分析 C₂₇H₂₈N₈として

	C	H	N
実測値(%)	70.17	6.25	23.80
計算値(%)	69.80	6.08	24.12

【0087】参考例2

2-(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5-(1H-

*MS(EI; m/z) 706(M)⁺

【0082】(工程C)

2-(2-エチル-5,7ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イルメチル)-10,11ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物IVa-1)

【0083】実施例5で得られた化合物IIa-1(10.0g)のDMF(120ml)溶液に、氷冷下、5-クロロメチル-N-トリフェニルメチルテトラゾール(16.9g)およびカリウムtert-ブトキシド(5.27g)をそれぞれ1/9ずつ、2時間かけて分割投与した。30分間攪拌後、酢酸エチル(330ml)を加え、水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭(2.0g)を加え、50℃で30分間攪拌した。活性炭を濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(85ml)に溶解し、イソプロピルエーテル(200ml)を加え、室温で2時間、氷冷下4時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、減圧下乾燥し、目的化合物(14.2g、76.8%)を白色固体として得た。本工程で得られた化合物は、NMRなど分析データが工程Bで得られた化合物と一致した。

【0084】(工程D)

2-(2-エチル-5,7ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-10,11ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物IIa-4)

【0085】工程Bまたは工程Cで得られた化合物IVa-1(43.6g)、4規定塩酸水溶液(50ml)、水(200ml)およびジオキサン(300ml)の混合物を、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、水および10規定水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、pH=1.2に調整した。析出物を濾取した後、アセトンから再結晶し、目的化合物(18.2g、64%)を白色固体として得た。

【0086】融点 250℃以上

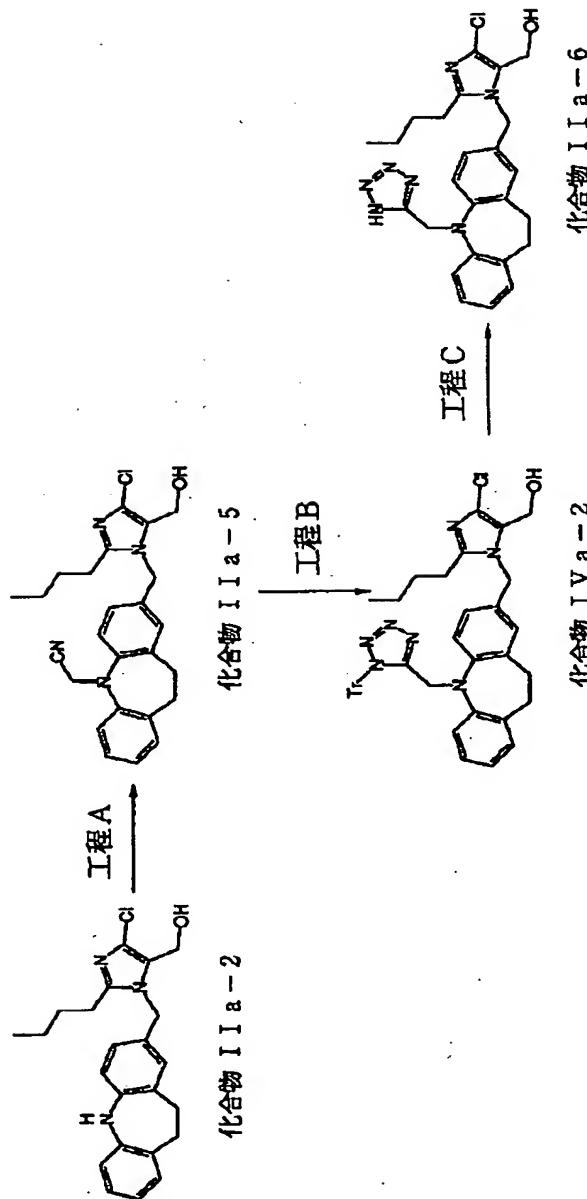
¹H-NMR(DMSO-d₆; δ, ppm) 1.18(t, J=7.4Hz, 3H)、2.49(s, 6H)、2.69(q, J=7.4Hz, 2H)、3.09(s, 4H)、5.23(s, 2H) 5.31(s, 2H) 6.78-7.20(m, 8H)

*

テトラゾール-5-イルメチル)-10,11ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物IIa-6)

【0088】

* * 【化24】



【0089】(式中、Trは、前記と同意義を表す)
 (工程A)

2-(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル
 -1H-イミダゾール1-イルメチル)-5-シアノメ
 チル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,

f] アゼビン (化合物 IIa-5)

【0090】化合物 IIa-1 の代わりに、実施例6で
 得られた化合物 IIa-2 (1.04 g) を用いる以外
 は、参考例1の工程Aの方法に準じて、目的化合物
 50 (0.82 g、71.7%) を得た。

【0091】IR (neat; ν , cm⁻¹) 3300、
2958、2928、2250、1493
¹H-NMR (CDCl₃; δ , ppm) 0. 86
(t, J=7. 3 Hz, 3H)、1. 2-2. 0 (m,
4H)、2. 56 (t, J=8. 9 Hz, 2H)、3.
0-3. 2 (m, 4H)、4. 47 (s, 2H)、4.
54 (s, 2H)、5. 13 (s, 2H)、6. 6-
7. 3 (m, 7H)
MS (EI; m/z) 434 (M)⁺

【0092】(工程B)
2-(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル
-1H-イミダゾール1-イルメチル)-5-(N-ト
リフェニルメチルテトラゾール-5-イルメチル)-1
0, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビ
ン(化合物IVa-2)

【0093】化合物IIa-3の代わりに、工程Aで得
られた化合物IIa-5 (0. 60 g) を用いる以外
は、参考例1の工程Bの方法に準じて、目的化合物
(0. 89 g, 67. 0%)を得た。

【0094】¹H-NMR (CDCl₃; δ , ppm)
0. 84 (t, J=7. 3 Hz, 3H)、1. 2-1.
7 (m, 4H)、2. 51 (t, J=7. 8 Hz, 2
H)、2. 9-3. 1 (m, 4H)、3. 91 (s, 2*)
元素分析 C₂₅H₂₉C₁N, O · 0. 5H₂Oとして

	C	H	N
実測値 (%)	61. 45	6. 12	20. 02
計算値 (%)	61. 66	6. 00	20. 13

【0098】参考例3
2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル)-5-(1
H-テトラゾール-5-イルメチル)-5H-ジベンゾ

*H)、4. 82 (s, 2H)、5. 17 (s, 2H)、
6. 7-7. 4 (m, 3H)
MS (EI; m/z) 962 (M)⁺
【0095】(工程C)
2-(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル
-1H-イミダゾール1-イルメチル)-5-(1H-
テトラゾール-5-イルメチル)-10, 11-ジヒド
ロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン(化合物II
a-6)

10 【0096】化合物IVa-1の代わりに、工程Bで得
られた化合物IVa-2 (0. 89 g) を用いる以外
は、参考例1の工程Dの方法に準じて、目的化合物
(0. 36 g, 81. 8%)を得た。

【0097】融点 109-110°C
IR (KBr; ν , cm⁻¹) 3400、2928、15
77、1493

¹H-NMR (CDCl₃; δ , ppm) 0. 82
(t, J=7. 3 Hz, 3H)、1. 2-1. 4 (m,
4H)、1. 5-1. 7 (m, 2H)、2. 49 (t,
J=7. 8 Hz, 2H)、3. 1-3. 3 (m, 4
H)、4. 41 (s, 2H)、5. 09 (s, 2H)、
5. 22 (s, 2H)、6. 7-7. 35 (m, 7H)
MS (EI; m/z) 478 (M)⁺

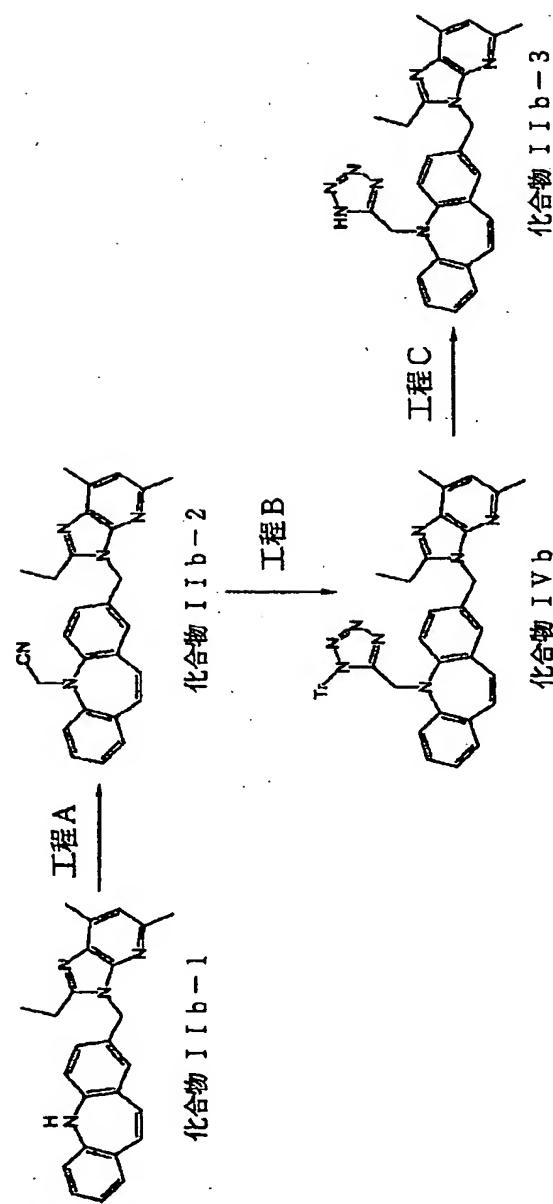
元素分析 C₂₅H₂₉C₁N, O · 0. 5H₂Oとして

	C	H	N
実測値 (%)	61. 45	6. 12	20. 02
計算値 (%)	61. 66	6. 00	20. 13

[b, f]アゼビン(化合物IIb-3)

【0099】

【化25】



【0100】(式中、Trは、前記と同意義を表す)
(工程A)

5-シアノメチル-2-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5H-ジベンゾ[b,f]アゼビン(化合物II b-2)

【0101】化合物II a-1の代わりに、実施例8で得られた化合物II b-1(0.67g)を用いる以外は、参考例1の工程Aの方法に準じて、目的化合物(0.69g、93.4%)を得た。

【0102】IR(KBr; ν , cm⁻¹) 3400, 2509, 922, 1593, 1488, 1067

¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 32 (t, J = 7. 5 Hz, 3H)、2. 58および2. 64 (おののs, 計6H)、2. 79 (q, J = 7. 5 Hz, 2H)、4. 41 (s, 2H)、5. 39 (s, 2H)、6. 61 (d, J = 11. 9 Hz, 1H)、6. 72 (d, J = 11. 9 Hz, 1H)、6. 85-7. 35 (m, 8H)
MS (EI; m/z) 419 (M) *

【0103】(工程B)

2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イルメチル)-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン (化合物IV b)

【0104】化合物IIa-3の代わりに、工程Aで得られた化合物IIb-2 (0. 35g) を用いる以外は、参考例1の工程Bの方法に準じて、目的化合物 (0. 41g, 69. 7%)を得た。

【0105】¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 32 (t, J = 7. 6 Hz, 3H)、2. 56および2. 63 (おののs, 計6H)、2. 71 (q, J = 7. 6 Hz, 2H)、5. 14 (s, 2H)、5. 3*

元素分析 C₂₇H₂₆N₈ · 0. 75H₂Oとして

	C	H	N
実測値 (%)	68. 22	5. 70	23. 03
計算値 (%)	68. 12	5. 82	23. 54

【0109】参考例4

4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ジフェニルアミン 30

* 3 (s, 2H)、6. 55 (d, J = 11. 9 Hz, 1H)、6. 66 (d, J = 11. 9 Hz, 1H)、6. 7-7. 35 (m, 23H)
MS (EI; m/z) 704 (M) *

【0106】(工程C)

2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-5H-ジベンゾ[b, f]アゼビン (化合物I I b-3)

【0107】化合物IVa-1の代わりに、工程Bで得られた化合物IVb (0. 41g) を用いる以外は、参考例1の工程Dの方法に準じて、目的化合物 (0. 16g, 59. 8%)を得た。

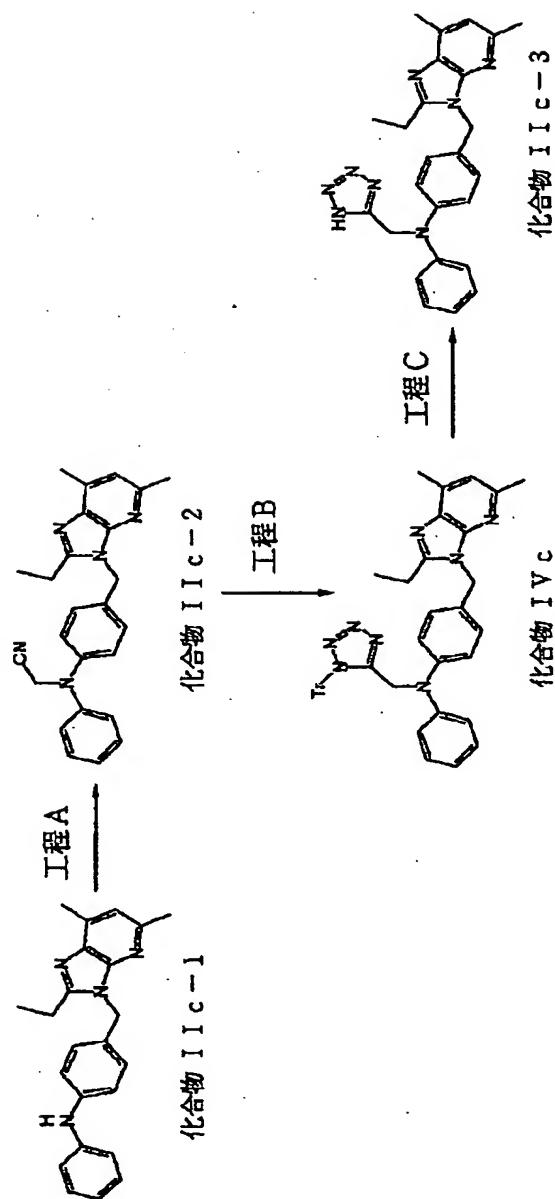
【0108】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 3450, 1609, 1487, 1388

¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 01 (t, J = 7. 5 Hz, 3H)、2. 28および2. 59 (おののs, 計6H)、2. 64 (q, J = 7. 5 Hz, 2H)、5. 24 (s, 2H)、5. 35 (s, 2H)、5. 91 (br s, 2H)、6. 54 (br s, 2H)、6. 75-7. 25 (m, 6H)
MS (EI; m/z) 462 (M) *

(化合物IIc-3)

【0110】

【化26】



【0111】(式中、Trは、前記と同意義を表す)
(工程A)

N-シアノメチル-4-(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ジフェニルアミン (化合物IIc-2)

【0112】化合物IIa-1の代わりに、実施例10 50 1610、1596

で得られた化合物IIc-1 (1.51g) を用いる以外は、参考例1の工程Aの方法に準じて、目的化合物 (1.23g、73.3%)を得た。

【0113】IR (neat; ν , cm^{-1}) 3450、2976、2933、2240、1736、1702、

31

¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 33
 (t, J = 7. 6 Hz, 3H)、2. 59および2. 6
 2 (おのののs, 計6H)、2. 82 (q, J = 7. 6
 Hz, 2H)、4. 45 (s, 2H)、5. 41 (s,
 2H)、6. 85-7. 2 (m, 8H)、7. 25-
 7. 35 (m, 2H)

MS (EI; m/z) 395 (M) *

【0114】(工程B)

4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
 [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) -N- (N
 -トリフェニルメチルテトラゾール-5-イルメチル)
 ジフェニルアミン (化合物IVc)

【0115】化合物IIa-3の代わりに、工程Aで得
 られた化合物IIc-2 (1. 23g) を用いる以外
 は、参考例1の工程Bの方法に準じて、目的化合物
 (1. 37g, 62. 4%)を得た。

【0116】¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm)
 1. 30 (t, J = 7. 4 Hz, 3H)、2. 60およ
 び2. 64 (おのののs, 計6H)、2. 81 (q, J
 = 7. 4 Hz, 2H)、5. 12 (s, 2H)、5. 3
 7 (s, 2H)、6. 8-7. 3 (m, 25H) *

元素分析 C₂₅H₂₆N₈として

	C	H	N
実測値 (%)	68. 27	6. 13	25. 10
計算値 (%)	68. 47	5. 98	25. 55

【0120】

【発明の効果】本発明により、四級アンモニウム塩を中間体とする、医薬上有用な化合物、例えばAI受容体

32

*MS (EI; m/z) 680 (M) *

【0117】(工程C)

4-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
 [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) -N- (1
 H-テトラゾール-5-イルメチル) ジフェニルアミン
 (化合物IIc-3)

【0118】化合物IVa-1の代わりに、工程Bで得
 られた化合物IVc (1. 37g) を用いる以外は、参
 考例1の工程Dの方法に準じて、目的化合物 (0. 67
 g, 78. 3%)を得た。

【0119】IR (KBr; ν, cm⁻¹) 2920, 1
 614, 1597, 1513, 1497

¹H-NMR (CDCl₃; δ, ppm) 1. 12
 (t, J = 7. 5 Hz, 3H)、2. 49および2. 5
 7 (おのののs, 計6H)、2. 70 (q, J = 7. 5
 Hz, 2H)、5. 15 (s, 2H)、5. 31 (s,
 2H)、6. 75 (d, J = 8. 9 Hz, 2H)、6.
 82 (d, J = 8. 9 Hz, 2H)、6. 9-7. 2
 (m, 6H)

MS (EI; m/z) 438 (M) *

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 213/74				
223/22				
233/68				
233/70				
235/06				
235/24	A EQ			
295/12		Z		
403/06	223			
471/04	107	Z		

(72)発明者 大島 悅男

アメリカ合衆国メリーランド州20852ロッ
 クビル263コングレッシュナル#712

(72)発明者 金井 文彦

東京都町田市旭町3-6-6

(72)発明者 熊沢 利昭

静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-83